

CL

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2001年7月19日 (19.07.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/51070 A1(51)国際特許分類⁷: A61K 35/84, 9/20, 9/14, 9/16,
9/48, 9/08, 9/30, A61P 35/00, 37/04Akiko) [JP/JP]; 〒261-0026 千葉県千葉市美浜区幕張
西1丁目13番2号 Chiba (JP). 島田文武 (SHIMADA,
Fumitake) [JP/JP]; 〒164-0003 東京都中野区東中野3
丁目17番13号 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/00072

(22)国際出願日: 2001年1月11日 (11.01.2001)

(74)代理人: 小野信夫, 外(ONO, Nobuo et al.) ; 〒101-0024
東京都千代田区神田和泉町1-13-1 水戸部ビル4階
Tokyo (JP).

(25)国際出願の言語: 日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26)国際公開の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(30)優先権データ:
特願2000-37220 2000年1月12日 (12.01.2000) JP

[続葉有]

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 有限会社
生命科学研究所 (LIFE SCIENCE LABORATORIES
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒261-0026 千葉県千葉市美浜区幕
張西1丁目13番2号 Chiba (JP).(72)発明者; および
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 池川哲郎
(IKEKAWA, Tetsuro) [JP/JP]. 池川昭子 (IKEKAWA,

(54)Title: PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE EEM-S ORIGINATING IN MUSHROOMS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRUGS

(54)発明の名称: 茅からの生理活性物質EEM-S、その製造方法および医薬

(57)Abstract: EEM-S obtained by extracting with hot water or a lower alcohol at least one mushroom selected from among *Lentinus edodes*, *Flammulina velutipes*, *Hypsizigus marmoreus*, *Pleurotus ostreatus*, *Pholiota nameko*, *Grifola frondosa*, *Volvariella speciosa* ver. *speciosa*, *Lyophyllum decastes*, *blanc du pays*, *Tricholoma matsutake*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus yucatensis*, treating the obtained extract by the molecular sieve method and thus eliminating low-molecular weight and high-molecular weight fractions; and preparations thereof. This EEM-S exerts physiological effects such as anticancer, immunopotentiating, antioxidative, hypotensive and hypoglycemic effects.

(57)要約:

シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、ナメコ、マイタケ、フクロタケ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケ、靈芝及びメシマコブから選ばれた少なくとも一つの茅の熱水または低級アルコール抽出物を分子フルイ法により処理し、低分子及び高分子部分を除去して得られたEEM-S及びその製剤が開示されている。

このEEM-Sは抗癌作用、免疫賦活作用、抗酸化作用、血圧及び血糖低下作用などの生理作用を示す。

WO 01/51070 A1

Best Available Copy



添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

- 1 -

明細書

茸からの生理活性物質 EEM-S、その製造方法および医薬

技術分野

本発明は、シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、マイタケ、フクロタケ、ナメコ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケや、サルノコシカケ類の靈芝、メシマコブ等から選ばれた少なくとも一つの食用茸から得られた、抗癌活性、抗アレルギー活性、免疫賦活性、抗酸化活性などの生理活性を持つ物質およびその製造方法並びに当該生理活性物質を含有する製剤に関するものである。

背景技術

本発明者らは、永年にわたり茸類の生理活性について詳しく研究を行っており、その結果、ある種の茸類に、抗癌作用、免疫賦活作用、抗酸化作用、血圧及び血糖低下作用などの生理活性を示すことが知られるようになったいる。しかし、茸の種類によっては、それらの活性がないか、非常に弱いにも係わらず、よく効くと過度に効果が宣伝され、発売されている。

本発明者らは、膨大な研究データに基づく確実な研究結果から、特に茸の抗癌作用が、含まれる多糖類によるものであることを知り、茸の多糖類であるグルカンについて研究した。しかしながら、純粋な単純多糖類、グルカンは、注射によつては活性を示すが、経口では効果を示さないことが判明した。

注射による投与は、病院等でしか行い得ず、また、経口での投与の方が投与を受けるものにとって苦痛が遙かに少ないため、経口で有効な茸からの活性成分の提供が強く求められている。

本発明の課題は、経口投与によって抗癌作用、免疫賦活作用などの生理活性を有する物質を高濃度に含有する茸類を選択し、それらの生理活性物質を効率よく採取する方法を提供するとともに、それら得られた活性物質を使用に適するようとした製剤を提供するものである。

- 2 -

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決するため種々検討した結果、食用に供されている茸類の子実体及び／または菌糸体が、経口で有効な活性物質を多量に含有し、それらの茸類の水もしくは水性溶媒またはこれらの混合溶媒での抽出物には経口で有効な活性物質が含有されており、これらの抽出物をさらに分子フリイ法により処理し、低分子部分及び高分子部分を除いた、一定分子量範囲のものは、優れた生理活性を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、ナメコ、マイタケ、フクロタケ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケ、靈芝およびメシマコブから選ばれた少なくとも一つの茸を水、親水性溶媒もしくはこれらの混合溶媒で抽出し、次いで、この抽出物を分子フリイ法により処理し、分子量 6,000～60,000 の部分を採取することにより得られる生理活性物質 EEM-S を提供するものである。

また本発明は、上記生理活性物質 EEM-S の製造法を提供するものである。

図面の簡単な説明

図 1 は実施例 1 で得られた生理活性物質 EEM-SB の紫外可視吸収曲線の図である。溶媒は水である。

図 2 は実施例 2 で得られた生理活性物質 EEM-SS の紫外可視吸収曲線の図である。溶媒は水である。

図 3 は実施例 3 で得られた生理活性物質 EEM-SM の紫外可視吸収曲線の図である。溶媒は水である。

図 4 は実施例 4 で得られた生理活性物質 EEM-SN の紫外可視吸収曲線の図である。溶媒は水である。

図 5 は実施例 5 で得られた生理活性物質 EEM-SE の紫外可視吸収曲線の図である。溶媒は水である。

図 6 は実施例 1 で得られた生理活性物質 EEM-SB の ATR 法で測定した赤外線吸収曲線の図である。

図 7 は実施例 5 で得られた生理活性物質 EEM-SE の ATR 法で測定した赤

- 3 -

外線吸収曲線の図である。

図 8 は実施例 1 で得られた生理活性物質 EEM-SB の ^1H -NMR (D_2O) のチャートである。

図 9 は実施例 5 で得られた生理活性物質 EEM-SE の ^1H -NMR (D_2O) のチャートである。

図 10 は実施例 1 で得られた生理活性物質 EEM-SB の ^{13}C -NMR (D_2O) のチャートである。

図 11 は実施例 5 で得られた生理活性物質 EEM-SE の ^{13}C -NMR (D_2O) のチャートである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の、生理活性物質 EEM-S は、シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、ナメコ、マイタケ、フクロタケ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケ、靈芝及びメシマコブのような食用に供される茸類の子実体及び／または菌糸体の少なくとも一つの微粉碎物（以下、「茸」と記載する）を水及び／または親水性溶媒を用いて抽出することにより得られる。この抽出に用いられる親水性溶媒としては、炭素数 1 から 4 の低級アルコールが好ましく使用される。

上記茸からの生理活性物質 EEM-S を含む画分の抽出は、例えば、原料である茸に適量の水または低級アルコール等の親水性溶媒を添加し、例えば、80ないし 98°C 程度、好ましくは、水の場合は 90 から 98°C の温度条件で、還流下に、1ないし 4 時間程度、好ましくは、2ないし 4 時間抽出することにより行われる。抽出にあたっては、茸の重量に対し、3ないし 10 重量倍程度の溶媒が使用される。

上記のようにして得られた抽出液は、必要によりろ過等で固型不純物を分離した後、減圧下に溶媒を溜去することにより、固体として抽出物を採取することができる。

このようにして得られた固体は、それ自体でも経口投与で活性を示し、そのままでも使用できるが、活性を高めるため、抽出液を分子フリイ処理して不要の部分を除去し、再度減圧下に濃縮して得られた分子量 6,000～60,000 の

部分を、生理活性物質 EEM-S として使用することができる。

上記の目的のために使用される分子フリイとしては、分子フリイ膜（平膜）、中空ろ過膜、透析膜、分子フリイクロマト等を挙げることができ、生理活性物質 EEM-S の分離取得は、これらを用いる方法を適宜応用することができる。

以下、モジュールタイプの中空ろ過を用いた場合を例にとって生理活性物質 EEM-S の分離取得方法を説明すれば次の通りである。すなわち、前記のように抽出して得た茸の水及び／または親水性溶媒抽出液（生理活性物質 EEM-S を含む画分）を、まず、低分子分画膜モジュール、例えば、AIP-3013、AIP-2013、またはAIP-1010（旭化成工業社製）で処理して低分子物質（分子量 6,000 以下の物質）を除く。次いで、低分子物質が除去された濃縮液を高分子分画膜モジュール、例えば AHP-3013、AHP-2013、または AHP-1010（旭化成製）で処理して高分子物質（分子量 60,000 以上）を除き、外液を再び低分子分画膜モジュールを用いて濃縮する。かくすることにより、分子量が 6,000～60,000 の生理活性物質 EEM-S を得ることができる。

なお、一般に分子フリイ法によるときは、分子の形状によってフリイにかかり方が異なり、他の方法で求めた分子量と異なる場合がある。従って、本発明における、分子量とは、分子フリイ法によるものを意味し、より正確にいうなら、低分子側の分子量は、AIP-3013 ないしはこれと同等の低分子分画膜モジュールを使用して測定した値である。同様、高分子側の分子量は、AHP-3013 ないしはこれと同等の低分子分画膜モジュールを使用して測定した値である。

このようにして得られた茸類の生理活性物質は、総括して EEM-S と記したが、茸からの生理活性物質は、茸菌糸体を原料として使用する場合、培養条件によってその収率が異なり、培地、培養温度などを最適に選ぶ必要がある。また、茸の種類によっても若干異なる物理化学的性状を示すことがある。

例えば、ブナシメジを原料として製造した生理活性物質 EEM-S（以下、「EEM-SB」といことがある）は、後記実施例 1 に示す物理化学的性状を示す。また、エノキタケを原料として製造した生理活性物質 EEM-S（以下、「EEM-SE」といことがある）は、後記実施例 5 に示す物理化学的性状を示すも

- 5 -

のである。さらに、シイタケ、マイタケおよびナメコから得た生理活性物質 EEM-S（以下、それぞれ「EEM-SS」、「EEM-SM」、「EEM-SN」ということがある）も、それぞれ図1から図5の紫外線可視吸収を示すものである。

このように、物理化学的性質においては、若干の相違があっても、いずれも後記実施例6に示すように、各茸の単純な熱水抽出物と比べより高い生理活性を有するものであって、共通な性質を保有するものといえる。

以上説明した生理活性物質 EEM-S は、経口投与によりその生理活性を発揮しうるものであるが、所期の効果を発揮させるための経口摂取量は、人の年齢、体重、目的などにより異なるが、一般には、成人1日あたり EEM-S として 200～5000mg の範囲、好ましくは、1000～3000mg の範囲が好ましく、この量を1日数回に分けて服用することが適当であろう。

なお、本発明の生理活性物質 EEM-S は、常法により散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤として使用できるが、そのまま大気中に放置すると吸湿し変色、変質があるので、フィルムコートを施した錠剤として使用することが好ましい。この目的のために使用されるフィルムコート材としては、大豆ペプチド、貝殻樹脂材等が好ましく、他のフィルムコート材では十分に吸湿を防止し得ない場合があり、変色、変質を生じることもあり得る。

実 施 例

以下に実施例を示して本発明を更に具体的に説明する。なお実施例においては、生理活性として抗癌効果を示したが、本願物質は、抗癌性に限定されるものでなく、前記の生理活性を有するものであることはいうまでもない。

実 施 例 1

ブナシメジ 1000グラムを細かく粉碎した後、熱水抽出し、得られた抽出液から沈殿物を PS-88膜（大塚実業社製）で除去する。この熱水抽出液を低分子分画用モジュールタイプの中空ろ過膜、API-3013（旭化成工業社製）を用いて、高分子物質（分子量 6,000 以上）を含有する画分を濃縮した。そ

- 6 -

の濃縮液を高分子分画用モジュールタイプの中空ろ過膜、AHP-3013（旭化成工業社製）を用いて高分子物質（分子量50,000以上）を除き、その外液を再び低分子分画膜モジュールAPI-3013を用いて、濃縮する。このように連続的に処理して、分子量6,000～50,000の生理活性物質EM-SBを得た。

[EM-SBの物理化学的性質]

(1) 紫外線吸収（水溶液中370～190nmのUV吸収を測定）：

極大値：258.0 nm（吸収曲線を図1として示す）

(2) 赤外線吸収（ATR法で測定）：

極大値(cm^{-1})：218、1560、1396、1032

（吸収曲線を図6として示す）

(3) $^1\text{H-NMR}$ (D_2O 中で測定)：

チャートを図8として示す。

(4) $^1\text{C-NMR}$ (D_2O 中で測定)：

チャートを図10として示す。

(5) 蛋白含量：

24.3%

(6) 糖含量：

27.0%

(7) 主たる糖の構成比：

グルコース：ガラクトース：マンノース=18:2:1

(8) アミノ酸組成：

アスパラギン酸；9.0%、グルタミン酸；16.1%、グリシン；9.1%、アラニン；12.5%、バリン；5.7%、アルギニン；5.6%、オルニチン；7.8%。

(9) 元素分析値：

C: 36.2%、 H: 6.0%、 N: 5.8%

- 7 -

こうして得られるEEM-SBは、凍結乾燥することにより固形粉末とすることでき、更にそれを打錠することにより、経口投与可能な錠剤となしうる。

実施例 2

シイタケ 500グラムを粉碎した後、熱水抽出し、得られた抽出液から沈澱物をPB-88膜（大塚実業社製）で除去する。この熱水抽出液から低分子分画用モジュールタイプの中空ろ過膜、AIP-3013（旭化成工業社製）を用いて、高分子物質を含有する画分を濃縮した。その濃縮液から、高分子分画用モジュールタイプの中空ろ過膜、AHP-3013（旭化成工業社製）を用いて高分子物質を除き、その外液を再び低分子分画膜モジュールAIP-3013を用いて、濃縮する。こうして得られた生理活性物質EEM-SSの水溶液中の紫外線吸収曲線を図2に示す。

こうして得られるEEM-SSは、凍結乾燥することにより固形粉末とることができ、更にそれを打錠することにより、錠剤となしうる。

実施例 3

マイタケ 1000グラムを熱水抽出し、分子フリイ膜（PM-2、大塚実業社製）で吸引ろ過して、菌体を除く。次いで、透析膜で流水透析を行い、低分子分画（分子量6,000以下）を除く。更に、その内液から、引き続き中空分子フリイ膜（AHP-3013）をもちいて、高分子分画を除去し、活性物質EEM-SMを得る。

得られた生理活性物質EEM-SMの水溶液中の紫外線吸収曲線を図3に示す。

実施例 4

ナメコ 1000グラムを熱水抽出し、分子フリイ膜（PM-2、大塚実業社製）で吸引ろ過して、菌体を除き、透析膜で流水透析を行い、低分子分画（分子量6,000以下）を除く。次いで、その内液から、引き続き中空分子フリイ膜（AHP-3013）で、高分子分画を除去して、活性物質EEM-SNを得る。

得られた生理活性物質 EEM-SE の水溶液中の紫外線吸収曲線を図 4 に示す

実施例 5

エノキタケ 1000 グラムを熱水で還流しながら抽出し、熱水抽出物 107 グラムを得る。これを水に溶解した後、透析チューブに入れて透析し、透析内膜の高分子物質（分子量 6,000 以上）を含む画分を得た。この高分子物質を含む画分を分子フリイ膜 PM-10 で処理して高分子物質（50,000 以上）を除き、凍結乾燥して、分子量 6,000 ~ 50,000 の EEM-SE 高含有物質を得た。これを粉末剤とした。

[EEM-SE の物理化学的性質]

生理活性物質 EEM-SE の物理化学的性質：

(1) 紫外線吸収（水溶液中 370 ~ 190 nm の UV 吸収を測定）：

極大値： 258.4 nm (吸収曲線を図 5 に示す)

(2) 赤外線吸収 (ATR 法で測定)

極大値 (cm^{-1}) : 3279, 2927, 1578, 1400, 1043

(吸収曲線を図 7 に示す)

(3) $^1\text{H-NMR}$ (D₂O 中で測定) :

チャートを図 9 に示す。

(4) $^{13}\text{C-NMR}$ (D₂O 中で測定) :

チャートを図 11 に示す。

(5) 蛋白含量 :

12.7 %

(6) 糖含量 :

9.8 %

(7) 主たる糖の構成比 :

グルコース : ガラクトース : マンノース = 16 : 3 : 1

(8) アミノ酸組成

アスパラギン酸； 9.1 %、グルタミン酸； 17.7 %、グリシン； 14.8

- 9 -

%、アラニン；21.9%、バリン；11.8%、アルギニン；6.8%、オルニチン；12.6%である。

(9) 元素分析値：

C : 36.5%、H : 6.6%、N : 3.5%

実施例 6

実施例1、2、3または5で得た生理活性物質EEM-Sを用いて粉末剤を調製し、下記のような抗癌試験を行なった。抗癌試験における生存率を対照群と比較して抗癌活性を決定した。この結果を表1に示す。

(抗癌試験)

ルイス肺癌の生細胞をCDF1雌マウスの皮下に移植し、翌日よりそれぞれの実施例で得た生理活性物質EEM-Sを1日1回500mg/kgを精製水に懸濁して20日間経口投与した。そして精製水だけを投与した対照群と茸の熱水抽出物投与群及び実施例1、2、3及び5で得た活性物質を投与した群について、それぞれの群のマウスの平均生存日数から延命率を算出した結果を表1に示した。

- 10 -

(結 果)

表 1

試料	平均生存日数 (日)	延命率 (%)
対照群	2 6 . 2	
ブナシメジ熱水抽出物	3 0 . 2	1 5 . 3
シイタケ熱水抽出物	3 0 . 0	1 4 . 5
マイタケ熱水抽出物	2 9 . 8	1 3 . 9
エノキタケ熱水抽出物	3 0 . 2	1 5 . 1
実施例 1 の生理活性物質 E E M - S B 投与群	3 8 . 2	4 5 . 8
実施例 2 の生理活性物質 E E M - S S 投与群	3 6 . 0	3 7 . 4
実施例 3 の生理活性物質 E E M - S M 投与群	3 5 . 2	3 4 . 4
実施例 5 の生理活性物質 E E M - S E 投与群	3 6 . 8	4 0 . 6

発明の効果

本発明により、効率良く生理活性の強い物質が食用茸から簡単に得られ、薬品または健康食品として有用な製品が得られる。

請 求 の 範 囲

1. シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、ナメコ、マイタケ、フクロタケ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケ、靈芝およびメシマコブから選ばれた少なくとも一つの茸を水、親水性溶媒もしくはこれらの混合溶媒で抽出し、次いで、この抽出物を分子フルイ法により処理し、分子量6,000～60,000の部分を採取することにより得られる生理活性物質EEM-S。
2. 水溶液中の紫外線吸収の極大値が255～260nmである特許請求の範囲第1項記載の生理活性物質EEM-S。
3. 親水性溶媒が、炭素数1から4の低級アルコールである請求の範囲第1項ないし第2項記載の生理活性物質EEM-S。
4. ブナシメジを水、炭素数1から4の低級アルコールもしくはこれらの混合溶媒で抽出し、次いで、分子フルイ法で処理することにより得られる、分子量6,000～60,000であり、水溶液中の紫外線吸収の極大値が255～260nmであり、赤外線吸収の極大吸収波数が1560、1396、1032cm⁻¹（いずれも±50cm⁻¹以内の誤差を含む）であり、蛋白含量が20%～30%であり、糖含量が22%～32%であり、アミノ酸の組成（モル比）が、アスパラギン酸；9.0%、グルタミン酸；16.1%、グリシン；9.1%、アラニン；12.5%、バリン；5.7%、アルギニン；5.6%、オルニチン7.8%（いずれも±3%以内の誤差を含む）であり、構成糖としてグルコースを主とする生理活性物質EEM-SB。
5. エノキタケを水、炭素数1から4の低級アルコールもしくはこれらの混合溶媒で抽出し、次いで、分子フルイ法で処理することにより得られる、分子量6,000～60,000であり、水溶液中の紫外線吸収の極大値が255～260nmであり、赤外線吸収の極大吸収波数が3259、2927、1578、14

- 12 -

0.0、1043 cm⁻¹ (いずれも±50 cm⁻¹以内の誤差を含む) であり、蛋白含量が8%~18%であり、糖含量が5%~10%であり、アミノ酸の組成(モル比)が、アスパラギン酸；9.1%、グルタミン酸；17.7%、グリシン；14.8%、アラニン；21.9%、バリン；11.8%、アルギニン；6.8%、オルニチン；12.6% (いずれも±3%以内の誤差を含む) であり構成糖としてグルコースを主とする生理活性物質 EEM-S。

6. シイタケ、エノキタケ、ブナシメジ、ヒラタケ、ナメコ、マイタケ、フクロタケ、ハタケシメジ、エリンギ、マツタケ、靈芝およびメシマコブから選ばれた少なくとも一つの茸を水、親水性溶媒もしくはこれらの混合溶媒で抽出し、次いで、分子フリイ法により処理し、分子量6,000~60,000の部分を分取することを特徴とする、生理活性物質 EEM-S の製造方法。

7. 親水性溶媒が、炭素数1から4の低級アルコールである請求の範囲第6項記載の生理活性物質 EEM-S の製造方法。

8. 分子フリイ法が、分子フリイ膜(平膜)、中空ろ過膜、透析膜または分子クロマトを用いる方法である請求の範囲第6項または第7項記載の生理活性物質 EEM-S の製造方法。

9. 請求の範囲第1項ないし第5項の何れかの項に記載の生理活性物質を有効成分として含有する医薬。

10. 抗癌剤である請求の範囲第9項記載の医薬。

11. 錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤または液剤である請求の範囲第9項または第10項記載の医薬。

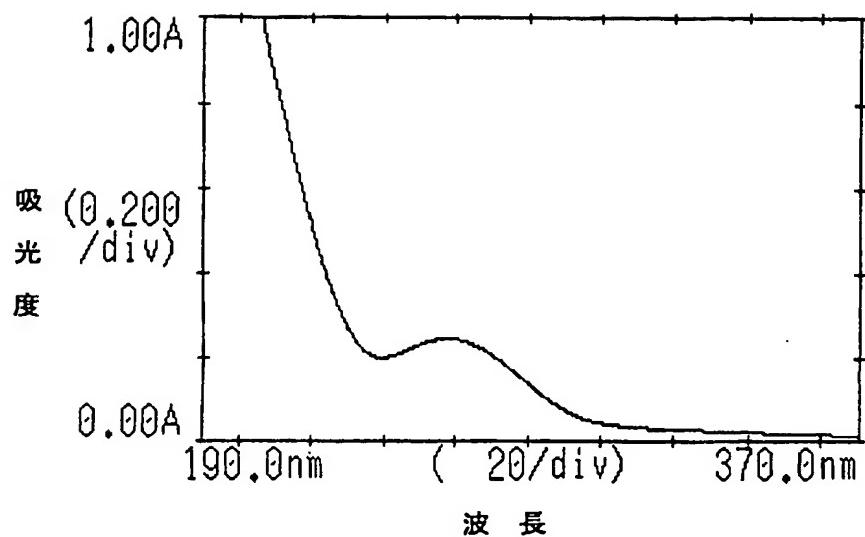
12. 大豆ペプチド及び／または貝殻樹脂のフィルムコート剤でコートされた錠

- 13 -

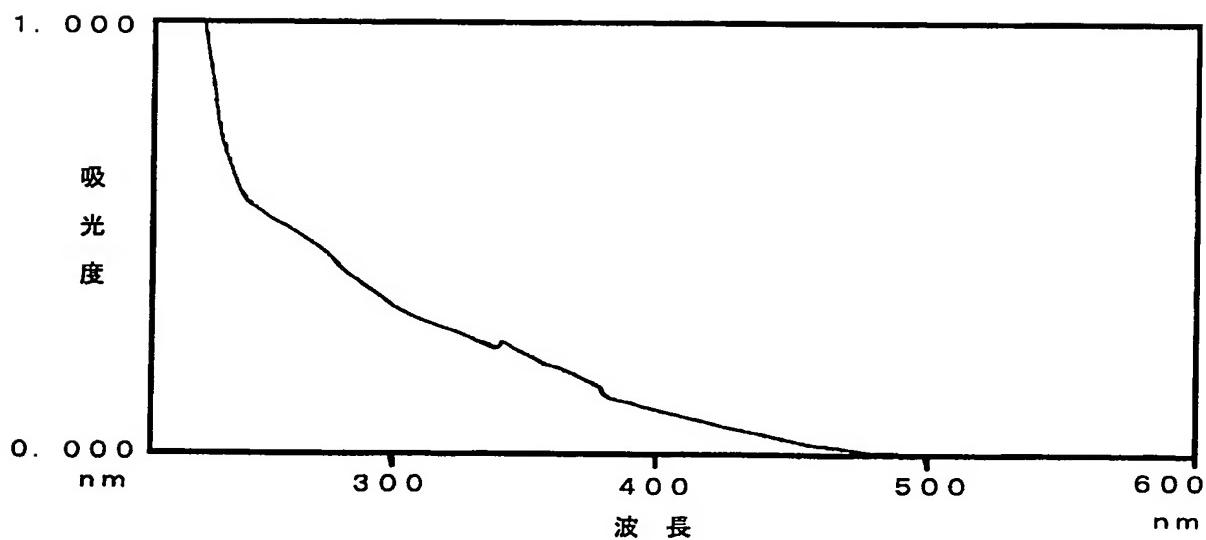
剤である請求の範囲第9項、第10項または第11項記載の医薬。

1 / 9

第1図

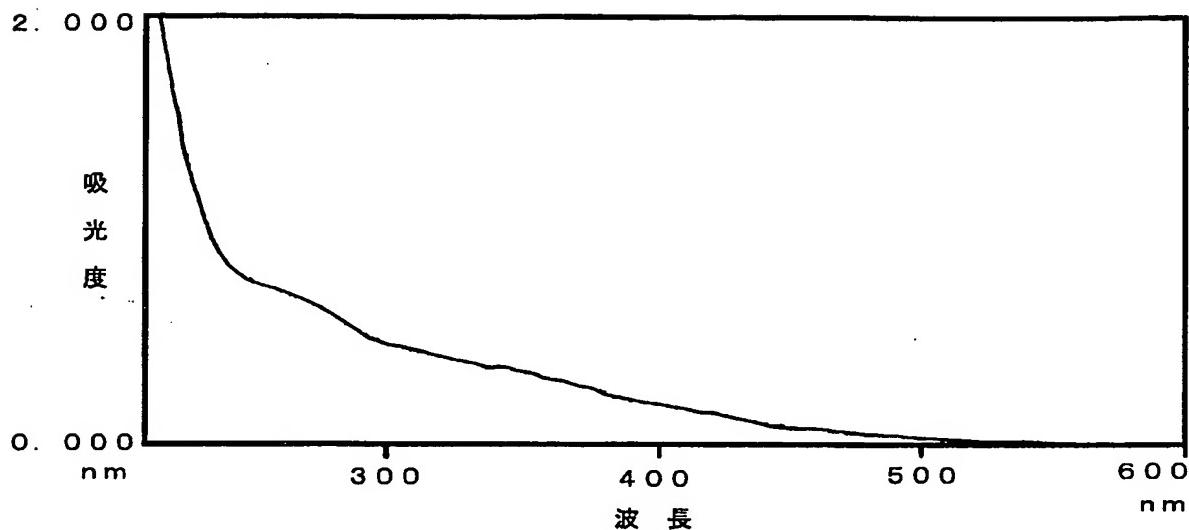


第2図

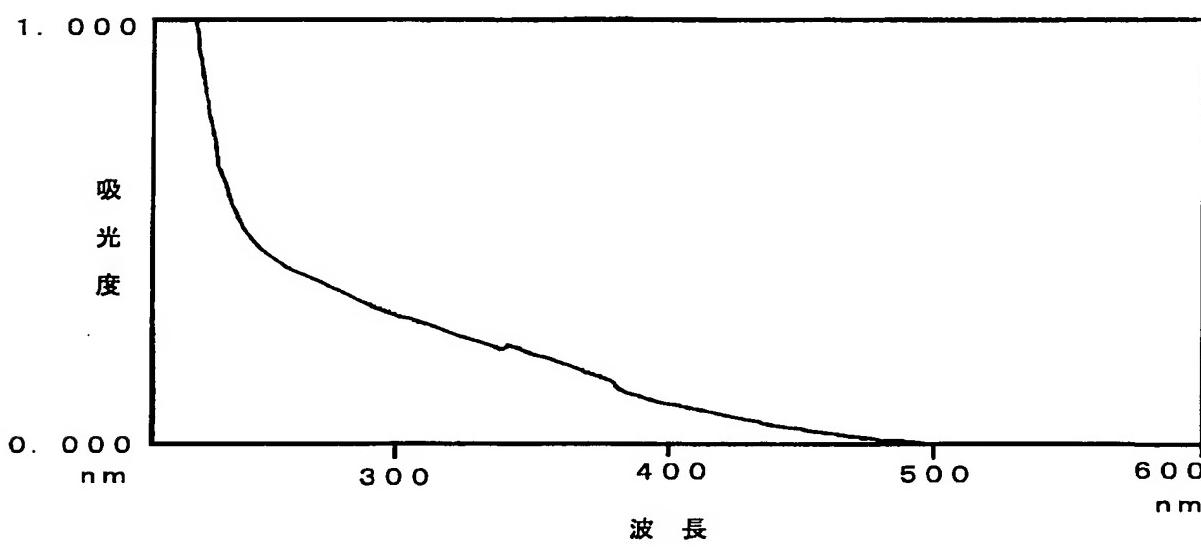


2 / 9

第3図

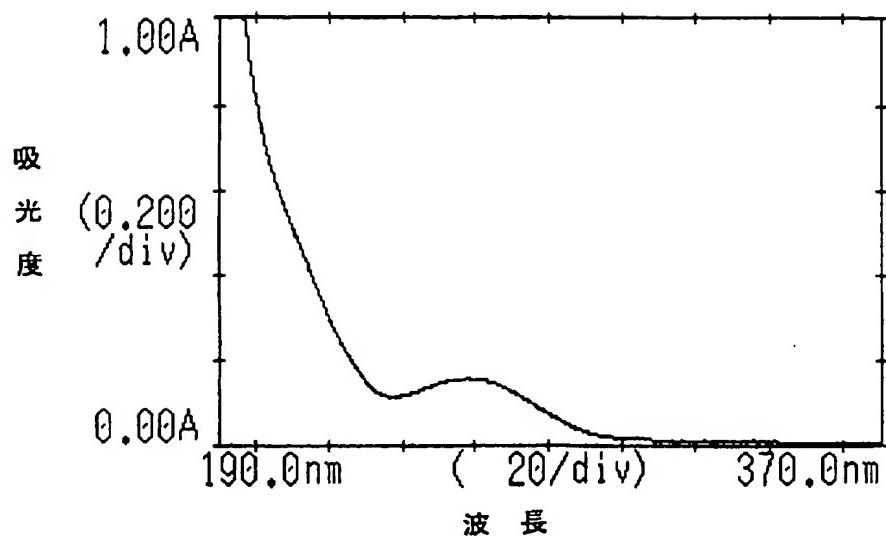


第4図



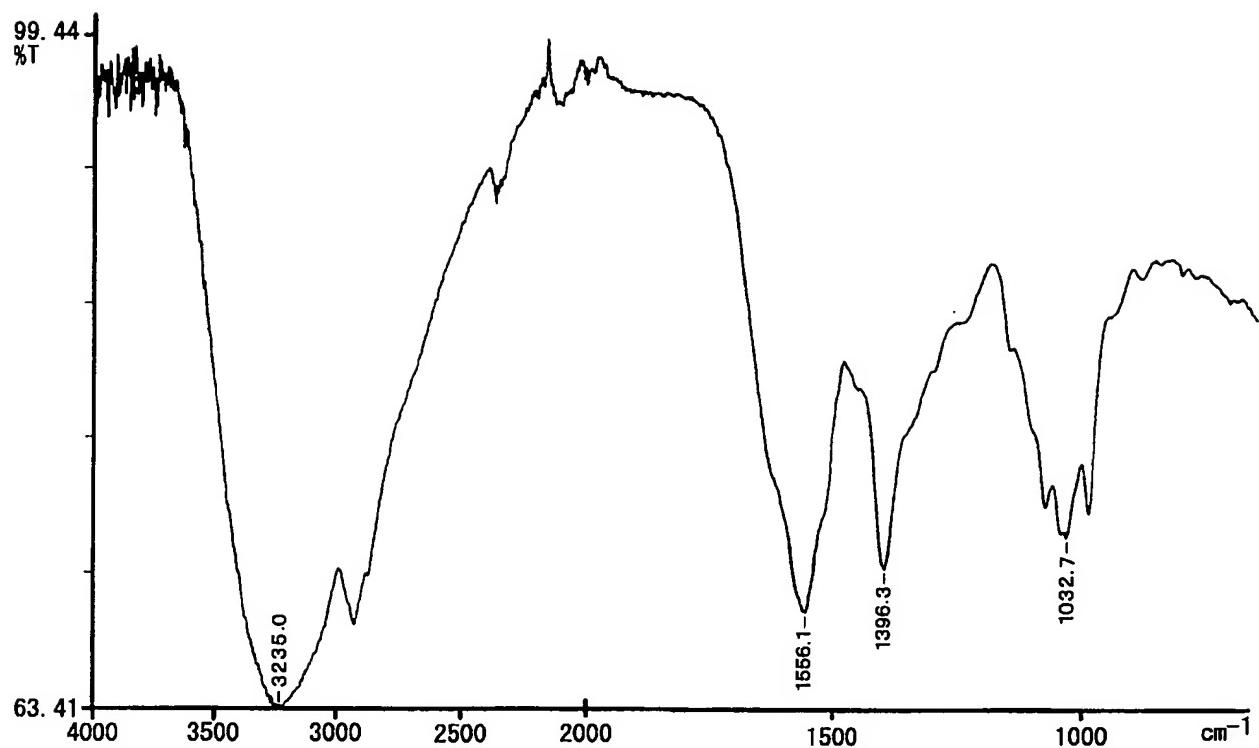
3 / 9

第5図



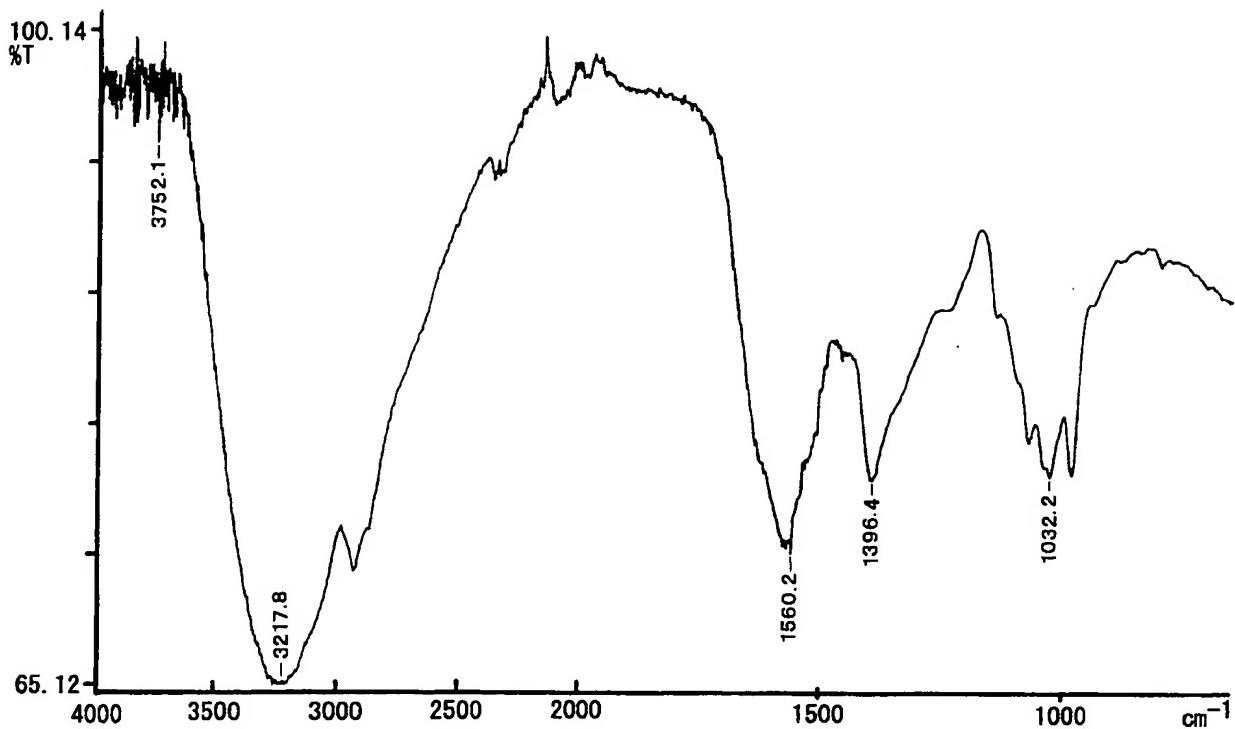
4 / 9

第 6 図



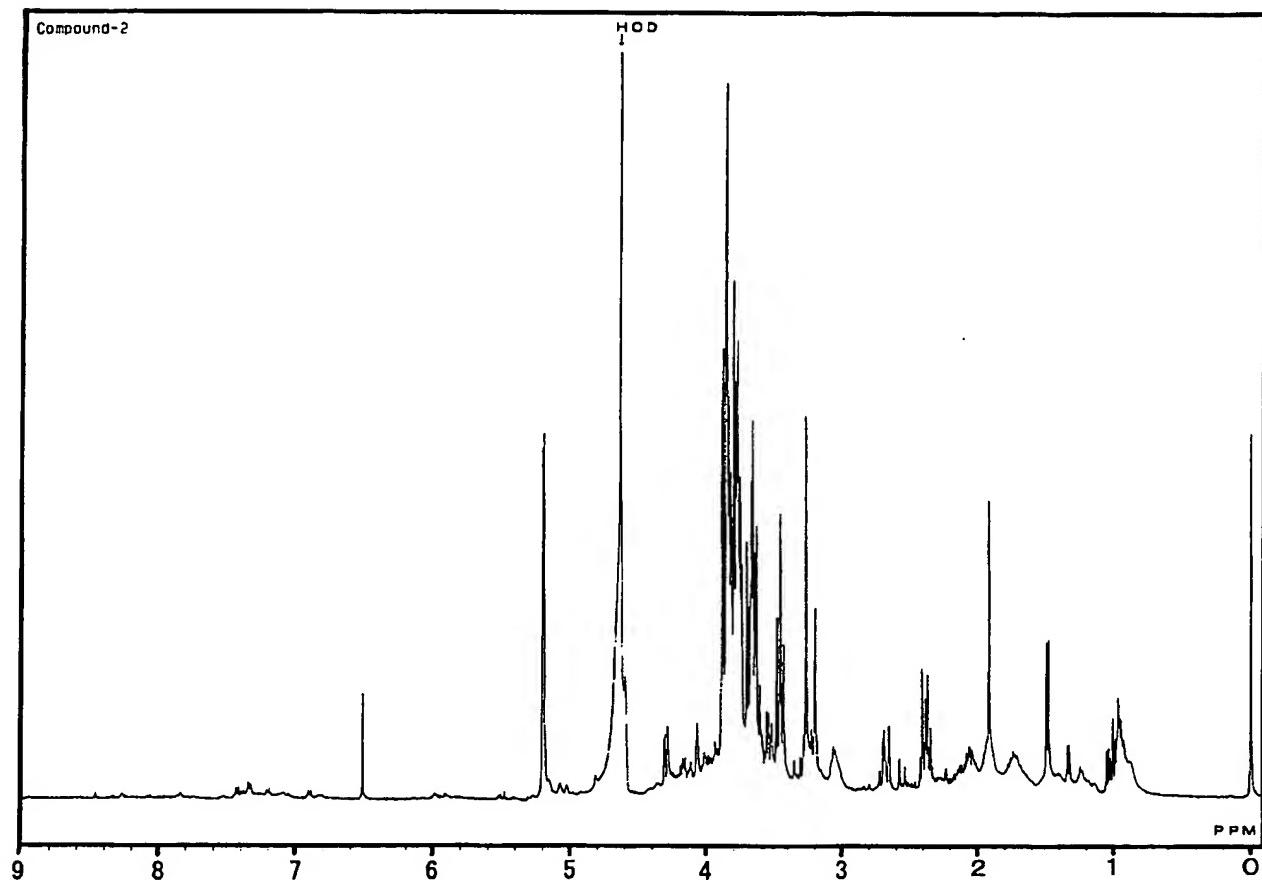
5 / 9

第 7 図



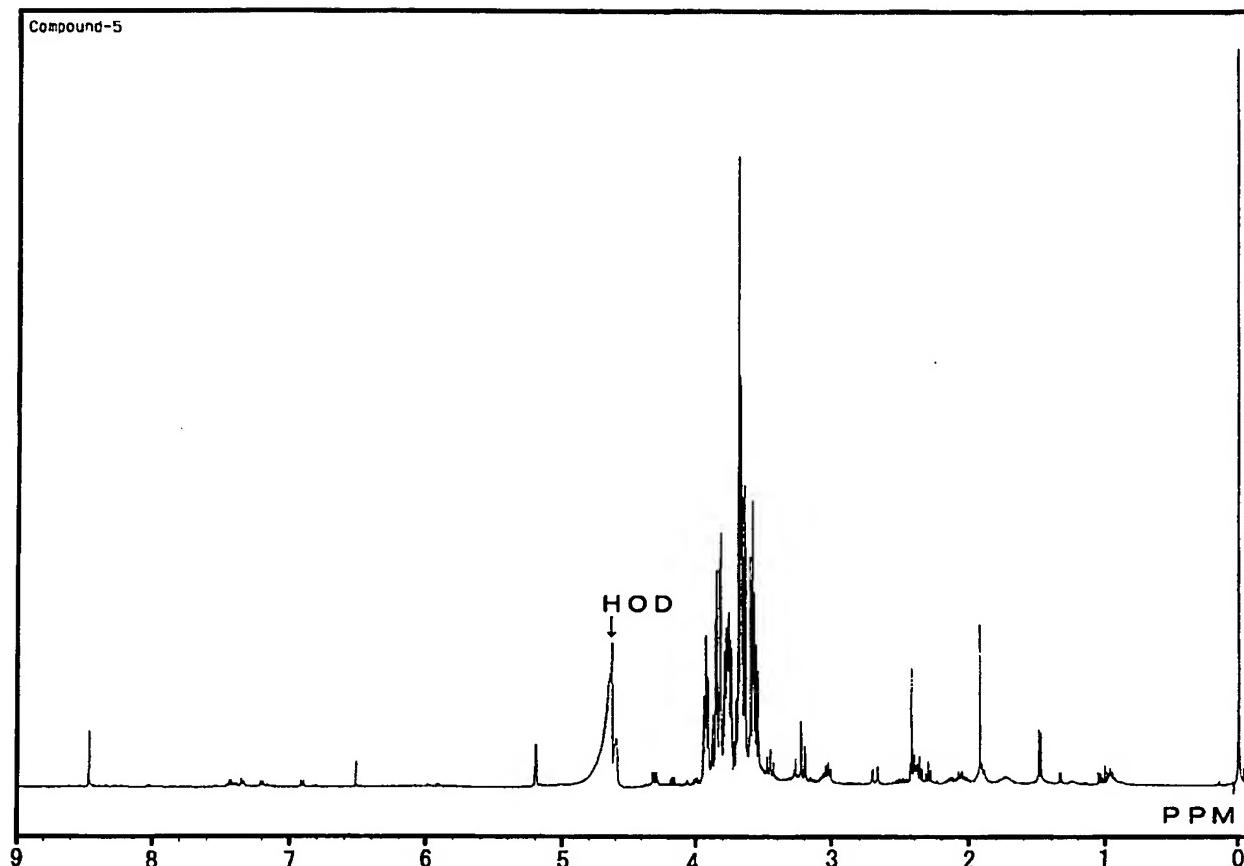
6 / 9

第8図



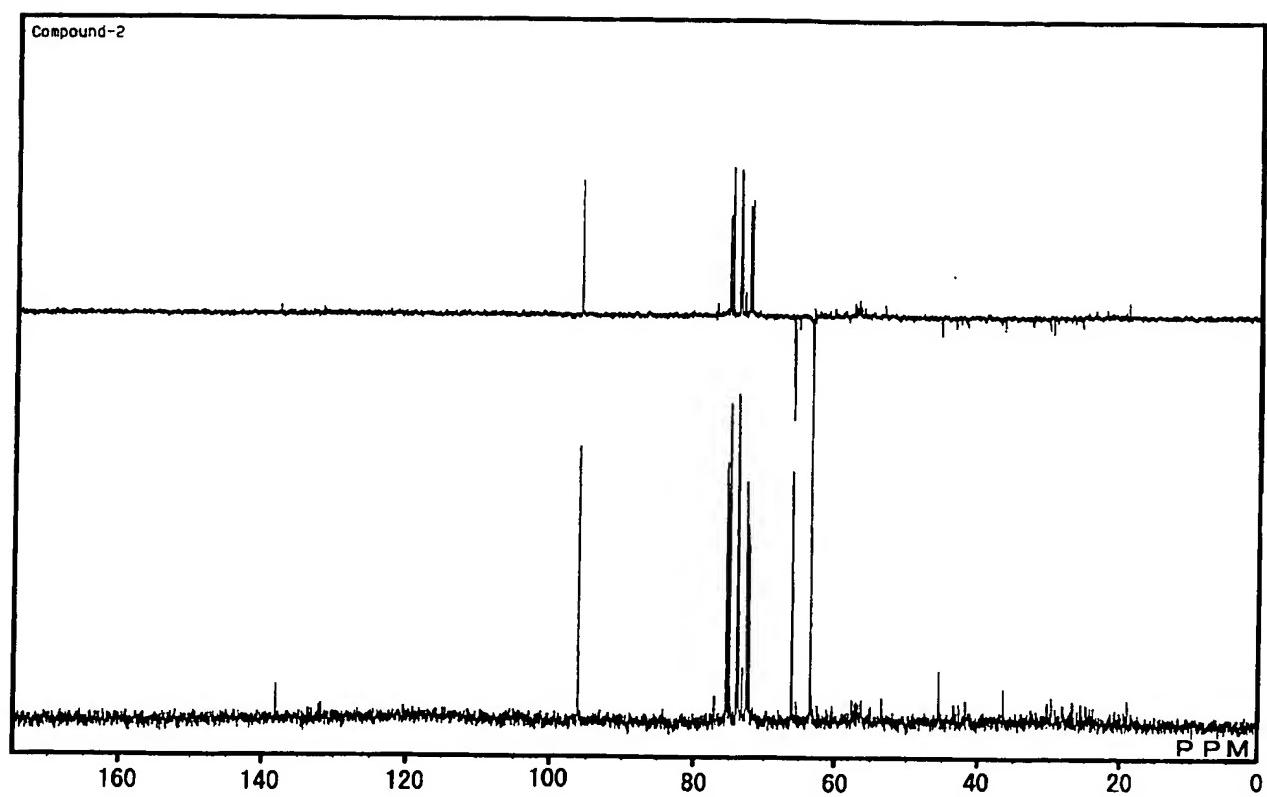
7 / 9

第9図



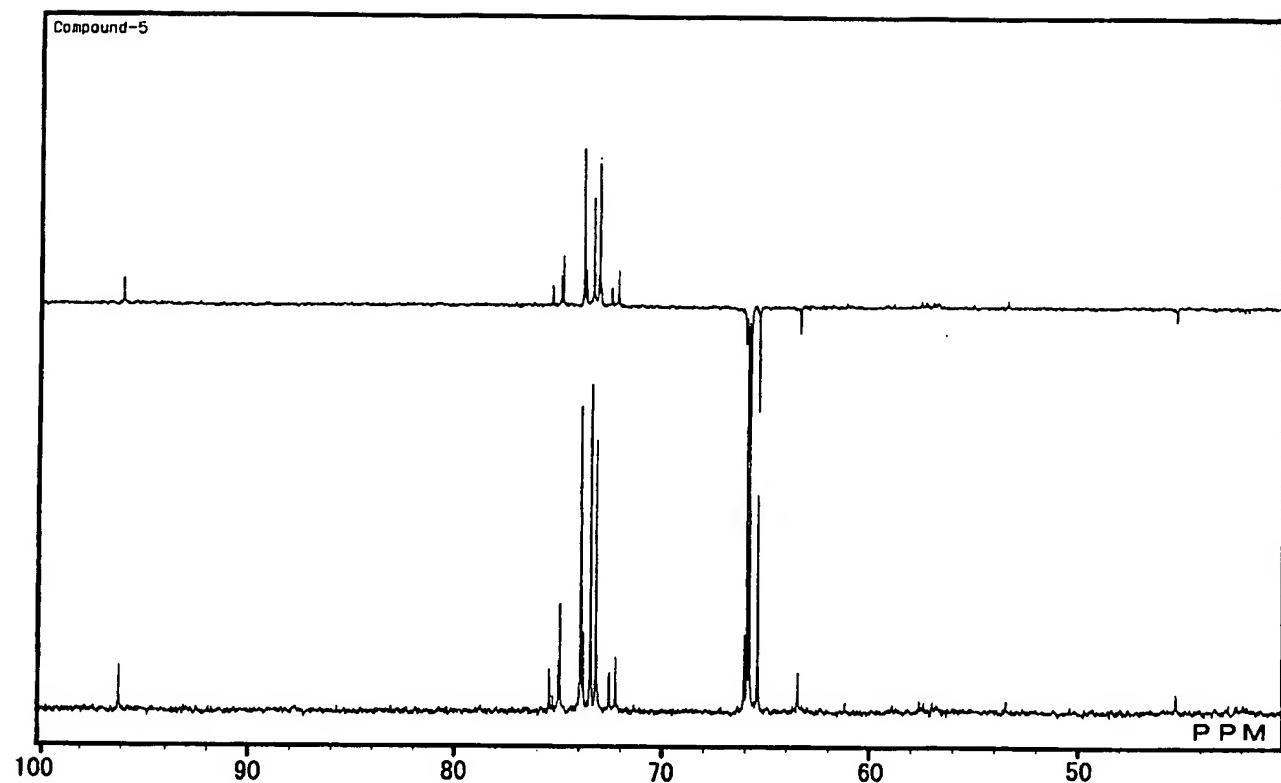
8 / 9

第10図



9 / 9

第 1 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K35/84, 9/20, 9/14, 9/16, 9/48, 9/08, 9/30
 A61P35/00, 37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K35/84, 9/20, 9/14, 9/16, 9/48, 9/08, 9/30
 A61P35/00, 37/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP, 2000-159808, A (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 13 June, 2000 (13.06.00) (Family: none)	1, 3, 6, 7-10
X	WO, 99/53937, A (EI SHOGEN KK), 28 October, 1999 (28.10.99)	1, 3, 6, 7-10
Y	& JP, 11-302191, A	11, 12
X	JP, 9-315994, A (Sumitomo Forestry Co., Ltd.), 09 December, 1997 (09.12.97) (Family: none)	1, 3, 6, 7-10
Y		11, 12
X	JP, 63-72629, A (Kyoritsu Yakuhin Kogyo K.K.), 02 April, 1988 (02.04.88) (Family: none)	1, 3, 6, 7-10
Y		11, 12
X	JP, 8-291078, A (MIO K.K.), 05 November, 1996 (05.11.96) (Family: none)	1, 6, 8-11
Y		12
X	JP, 62-19530, A (Toyo Soda Kogyo K.K.), 28 January, 1987 (28.01.87) (Family: none)	1, 6, 8-10
Y		11, 12
X	JP, 56-127317, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1981 (06.10.81) (Family: none)	1, 6, 8-10
Y		11, 12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 05 April, 2001 (05.04.01)	Date of mailing of the international search report 17 April, 2001 (17.04.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K35/84, 9/20, 9/14, 9/16, 9/48, 9/08, 9/30
A61P35/00, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K35/84, 9/20, 9/14, 9/16, 9/48, 9/08, 9/30
A61P35/00, 37/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 2000-159808, A(小林製薬株式会社)13. 6月. 2000(13. 06. 00)ファミリーなし	1, 3, 6, 7-10
X	WO, 99/53937, A(EI SHOGEN KK)28. 10月. 1999(28. 10. 99)&JP, 11-302	1, 3, 6, 7-10
Y	191, A	11, 12
X	JP, 9-315994, A(住友林業株式会社)9. 12月. 1997(09. 12. 97)ファミリーなし	1, 3, 6, 7-10
Y	JP, 63-72629, A(共立薬品工業株式会社)2. 4月. 1988(02. 04. 88)ファミリーなし	11, 12
X	JP, 63-72629, A(共立薬品工業株式会社)2. 4月. 1988(02. 04. 88)ファミリーなし	1, 3, 6, 7-10
Y	-なし	11, 12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 04. 01

国際調査報告の発送日

17.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C

8415



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 8-291078, A(有限会社エム・アイ・オー)5. 11月. 1996(05. 11. 9 6) ファミリーなし	1, 6, 8-11 12
X	JP, 62-19530, A(東洋曹達工業株式会社)28. 1月. 1987(28. 01. 87) ファミ リーなし	1, 6, 8-10 11, 12
X	JP, 56-127317, A(萬有製薬株式会社)6. 10月. 1981(06. 10. 81) ファミリーな し	1, 6, 8-10 11, 12

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.